

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-239740

(43) 公開日 平成6年(1994) 8月30日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/365	A B F	7431-4C		
	A D A	7431-4C		
9/06	G	7329-4C		
9/107	S	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平5-52903	(71) 出願人	593049866 日比野 寛 千葉県印旛郡印西町原山3-9-5-403
(22) 出願日	平成5年(1993) 2月18日	(72) 発明者	日比野 寛 千葉県印旛郡印西町原山3-9-5-403

(54) 【発明の名称】 ミコフェノール酸含有外用治療薬

(57) 【要約】

【目的】 人体に対して安全に適用できかつ、皮膚吸収性にすぐれたミコフェノール酸含有外用治療薬を提供すること。

【構成】 ミコフェノール酸と油性物質を含有する外用治療薬であって、該ミコフェノール酸はN-アルキルピロリドン、N, N-ジアルキルアセトアミド、ジアルキルスルホキシド、炭酸アルキレン、一価又は多価アルコール、多価アルコールの部分エステル又はそのアルキレンオキシド付加物、一価又は多価アルコールのアルキレンオキシド付加物及び脂肪族2価カルボン酸ジエステルの中から選ばれる少なくとも1種の有機液体中に溶解状態で存在することを特徴とするミコフェノール酸含有外用治療薬。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ミコフェノール酸と油性物質を含有する外用治療薬であって、該ミコフェノール酸は、N-アルキルピロリドン、N、N-ジアルキルアセトアミド、ジアルキルスルホキシド、炭酸アルキレン、一価又は多価アルコール、多価アルコールの部分エステル又はそのアルキレンオキシド付加物、一価又は多価アルコールのアルキレンオキシド付加物及び脂肪族2価カルボン酸ジエステルの中から選ばれる少なくとも1種の有機液体中に溶解状態で存在することを特徴とするミコフェノール酸含有外用治療薬。

【請求項2】 界面活性剤を含有する請求項1のミコフェノール酸含有外用治療薬。

【請求項3】 水を含有する請求項1又は2のミコフェノール酸含有外用治療薬。

【請求項4】 ミコフェノール酸が、N-メチルピロリドン、N、N-ジメチルアセトアミド及びジメチルスルホキシドの中から選ばれる少なくとも1種の有機液体中に溶解状態で存在する請求項1～3のいずれかのミコフェノール酸含有外用治療薬。

【請求項5】 ミコフェノール酸を、N-アルキルピロリドン、N、N-ジアルキルアセトアミド、ジアルキルスルホキシド、炭酸アルキレン、一価又は多価アルコール、多価アルコールの部分エステル又はそのアルキレンオキシド付加物、一価又は多価アルコールのアルキレンオキシド付加物及び脂肪族2価カルボン酸ジエステルの中から選ばれる少なくとも1種の有機液体中に溶解させた溶液からなるミコフェノール酸含有ローション。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は難病といわれるアレルギー性疾患や自己免疫疾患等の各種疾患に対してすぐれた治療効果を有するミコフェノール酸含有外用治療薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 ミコフェノール酸は最古の抗生物質と言われ、抗腫瘍作用、制癌作用、免疫抑制作用、抗ウイルス作用を有するとともに、アレルギー性疾患や、自己免疫疾患に対してすぐれた治療効果を有することは知られている。ミコフェノール酸は時間依存性薬物であり、その薬効をヒトに対して発現させるためには、一定濃度以上の遊離ミコフェノール酸をその疾患部位に存在させることが必要である。このようなミコフェノール酸を内服や注射により人体に投与しようとする、ミコフェノール酸の投与量が余りにも多くなりすぎて、副作用の発現を免れることができない。

【0003】 一方、疾患部に高濃度の薬物を投与する方法として、薬物を軟膏やクリーム形態にして、直接患部に適用する方法があるが、ミコフェノール酸の場合、このような外用治療薬の形態で患部に直接投与しようと

すると、皮膚刺激等の副作用を生じるため、安全に投与することができない。また、ミコフェノール酸は非水溶性物質であり、皮膚から吸収しにくいものであるため、その皮膚吸収性をいかにして高めるかが重要な問題であるが、従来、皮膚吸収性にすぐれたミコフェノール酸含有治療薬は未だ開発されていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、人体に対して安全に適用できかつ、皮膚吸収性にすぐれたミコフェノール酸含有外用治療薬を提供することをその課題とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、ミコフェノール酸は特定の有機液体に対して溶解性を示すことを見出すとともに、ミコフェノール酸をあらかじめその有機液体に溶解させ、このミコフェノール酸溶液を油性物質中に分散させた組成物は、皮膚吸収性においてすぐれ、容易に皮膚ないし粘膜から吸収されて高い薬効を示すとともに、皮膚刺激性を示さず、人体の皮膚や粘膜に対して安全に適用できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】 即ち、本発明によれば、ミコフェノール酸と油性物質を含有する外用治療薬であって、該ミコフェノール酸はN-アルキルピロリドン、N、N-ジアルキルアセトアミド、ジアルキルスルホキシド、炭酸アルキレン、一価又は多価アルコール、多価アルコールの部分エステル又はそのアルキレンオキシド付加物、一価又は多価アルコールのアルキレンオキシド付加物及び脂肪族2価カルボン酸ジエステルの中から選ばれる少なくとも1種の有機液体中に溶解状態で存在することを特徴とするミコフェノール酸含有外用治療薬が提供される。

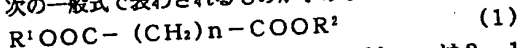
【0007】 本発明の外用治療薬は、その中に含まれるミコフェノール酸が特定の有機液体中に溶解した状態で存在することを特徴とする。この場合の有機液体は、N-アルキルピロリドン、N、N-ジアルキルアセトアミド、ジアルキルスルホキシド、炭酸アルキレン、一価又は多価アルコール、多価アルコールの部分エステル又はそのアルキレンオキシド付加物、一価又は多価アルコールのアルキレンオキシド付加物及び脂肪族2価カルボン酸ジエステルの中から選ばれる。本発明では、これらの有機液体は単独又は2種以上の混合物の形で用いられ、必要に応じ、他の有機液体を混合してもよい。

【0008】 前記したN-アルキルピロリドンとしては、N-メチルピロリドンが挙げられ、N、N-ジアルキルアセトアミドとしては、N、N-ジメチルアセトアミドが挙げられ、ジアルキルスルホキシドとしては、ジメチルスルホキシドが挙げられ、炭酸アルキレンとしては、炭酸プロピレンが挙げられる。一価アルコールとしては、エタノール、プロパノール、ブタノール等の低級アルコールが挙げられる。

【0009】前記多価アルコールとしては、グリセリン、ソルビット、ソルビタン、マンニットの他、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等のアルキレングリコール、及びポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリ（エチレン/プロピレン）グリコール等のポリアルキレングリコール及びそれらのアルキレンオキシド付加物（例えば、エチレンオキシド及び/又はプロピレンオキシド付加物）等が挙げられる。

【0010】多価アルコールの部分エステルとしては、前記したような多価アルコールの高級脂肪酸カルボン酸のモノエステル、例えばグリセリンのモノステアリン酸エステル、グリセリンのモノベヘン酸エステル、ポリエチレングリコールのモノステアリン酸エステル、プロピレングリコールのモノステアリン酸エステル、ブチレングリコールのモノステアリン酸エステル、ソルビタンのモノオレイン酸エステル、ソルビタンのモノラウリン酸エステル、ソルビタンのモノパルミチン酸エステル、ソルビタンのモノステアリン酸エステル、ソルビタンのモノイソステアリン酸エステル等が挙げられる。また、多価アルコールの部分エステルのアルキレンオキシド付加物としては、グリセリンのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物や、ポリエチレングリコールのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、プロピレングリコールのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、ポリプロピレングリコールのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、ブチレングリコールのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、ソルビタンのモノ脂肪酸エステル（ラウリン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）のエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、パチルアルコールのエチレンオキシド付加物はプロピレンオキシド付加物等が挙げられる。

【0011】脂肪酸ジカルボン酸ジエステルとしては、次の一般式で表わされるものが挙げられる。



前記式中、 R^1 及び R^2 は脂肪酸基を示し、 n は2~10の整数を示す。脂肪酸基には、アルキル基及びアルケニル基が含まれ、その炭素数は1以上、通常、1~12である。前記脂肪酸ジカルボン酸ジエステルの具体例としては、コハク酸ジエチル、コハク酸ジイソプロピル、アジピン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジブチル、アジピン酸ジイソオクチル、アジピン酸ジオクチル、アジピン酸ジデシル、アジピン酸デシルイソオクチル、アゼライン酸ジエチル、アゼライン酸ジイソプロピル、アゼライン酸ジイソオクチル、セバシン

酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジブチル、セバシン酸ジオクチル等が挙げられる。

【0012】本発明で用いる有機液体のうち、特に、 N -メチルピロリドン、 N 、 N -ジメチルアセトアミド及びジメチルスルホキシドは、ミコフェノール酸に対して高い溶解性を示し本発明で用いるのに好適なものである。また、エタノールもミコフェノール酸を約10wt%程度溶解し、本発明で用いるのに好適な有機液体である。

【0013】本発明において用いる油性物質は、常温で液状又は固体状を示す物質であり、脂肪酸エステル、芳香族カルボン酸エステル、リン酸エステル、高級脂肪酸トリグリセライド、高級脂肪酸アルコール、高級脂肪酸、ワセリン、ラノリン、流動パラフィン、スクワラン、ミツロウ及びそれらの混合物等が包含される。

【0014】脂肪酸エステルとしては、常温において液状ないし固体状のものが用いられる。この脂肪酸エステルは、一般に、炭素数4~22、好ましくは炭素数8~18の程度の飽和又は不飽和の直鎖もしくは分岐状脂肪酸の $C_2 \sim C_{18}$ 程度の低級及び高級アルコールエステルであることができる。脂肪酸成分としては、酪酸、乳酸、オクタン酸、インオクタン酸、ジメチルオクタン酸、ノナン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、インスタリン酸、オレイン酸、ベヘン酸等を例示することができる。アルコール成分としてはエタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ヘキサノール、デカノール、ミリスチルアルコール、ドデカノール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ベヘニルアルコール等を例示することができる。好適な脂肪酸エステルとしては、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソドデシル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸デシル、オレイン酸オレイル、インスタリン酸ヘキシルデシル、ステアリン酸ブチル、インオクタン酸セチル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、パルミチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、カプリン酸イソプロピル、乳酸ミリスチル等が挙げられる。

【0015】芳香族カルボン酸エステルとしては、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジオクチル等が挙げられる。リン酸エステルとしては、リン酸トリオレイル、リン酸トリドデシル、リン酸トリオクチル等が挙げられる。また、本発明においては、前記した多価アルコールの部分エステルやそのアルキレンオキシド付加物も油性物質として用いることができる。

【0016】高級脂肪酸トリグリセライドとしては、常温で液状ないし半固体状のもので、天然由来の動物質及び植物質のものを各種用いることができる。これらは一般に油脂と称されるもので工業的に広く入手可能である。多くの種類の植物油、牛脂、肝油、ラノリン、ラー

ド等が挙げられるが、好適には植物油、特にオリーブ、椿油、大豆油、菜種油、コーン油、ひまし油、サフラワール油等を使用することができる。また、近年アレルギー及び悪性腫瘍等に対する作用が注目されているエイコサペンタデカノイン酸を豊富に含む脱臭された魚油も使用できる。

【0017】高級アルコールとしては、セタノール、ステアシルアルコール、ベヘニルアルコール、ラノリンアルコール、テルペンアルコール、ファルネソール等が挙げられる。高級脂肪酸としては、オクタン酸、ノナン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸等が挙げられる。

【0018】本発明の外用治療薬は、好ましくは界面活性剤を含有する。この場合の界面活性剤としては、陰イオン性、陽イオン性、非イオン性及び両性の各種界面活性剤が使用可能であるが、皮膚に対する低刺激性の点から、非イオン性界面活性剤が有利に用いられる。非イオン性界面活性剤としては、エチレンオキシド系界面活性剤、ポリヒドロキシ系界面活性剤、高分子系界面活性剤等が包含される。エチレンオキシド系界面活性剤としては、例えば、高級アルコールのエチレンオキシド付加物、高級脂肪酸のエチレンオキシド付加物、アルキルフェノールのエチレンオキシド付加物、脂肪族アミンのエチレンオキシド付加物、脂肪族アミドのエチレンオキシド付加物、多価アルコールのエチレンオキシド付加物、エチレンオキシド/プロピレンオキシドブロック共重合体等が挙げられる。ポリヒドロキシ系界面活性剤としては、例えば、グリセリンモノ脂肪酸エステル、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、エタノールアミンの脂肪酸アミド及びそれらのアルキレンオキシド付加物等が挙げられる。本発明においては、特に、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリルモノ脂肪酸エステル、ポリオキシプロピレンモノ脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルコールエーテル等が有利に使用される。これらの界面活性剤は、単独又は混合物の形で用いられる。

【0018】本発明の外用治療薬において、ミコフェノール酸の含有量は、0.05~10wt%、好ましくは0.2~5wt%である。油性物質の含有量は特に制約されず、所望する外用治療薬の性状に応じて適当な量を配合するが、ミコフェノール酸と有機液体の合計量1重量部に対し、1~10重量部、好ましくは2~8重量部の割合である。ミコフェノール酸を溶解させる有機液体の含有量は、その有機液体の種類によって変化し、一般的に定めることはできないが、一般的に言えば、ミコフェノール酸を溶解させるのに必要な量以上であればよい。界面活性剤を配合する場合、その配合量は特に制約

されず、所望される外用治療薬の性状に応じて適当な量を配合する。一般的には、外用治療薬が非エマルジョンタイプの場合、全外用治療薬中、5~50wt%、好ましくは20~45wt%であり、エマルジョンタイプの場合には、1~20wt%、好ましくは5~15wt%である。

【0019】本発明においては、ミコフェノール酸の皮膚吸収促進剤として、アルカノールアミンを配合することができる。アルカノールアミンとしては、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、イソプロパノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ジブタノールアミン、トリブタノールアミン等が挙げられる。アルカノールアミンの配合量は、全外用治療薬中、1~15wt%、好ましくは3~10wt%である。

【0020】本発明の外用治療薬は、必要に応じ、充填剤、増粘剤（高分子化合物）、着色剤、芳香剤、水、流動パラフィン、スクアラン、乳化安定剤、殺菌剤、防カビ剤等を含有することができる。充填剤としては、有機系及び無機系の微粉末が用いられる。この充填剤の粒径は、通常、0.1~20μm、好ましくは0.5~10μmである。充填剤の好適な例としては、シリカ、アルミナ、チタニア、樹脂粉末、ケイ酸塩粉末、クレーパー粉末、セピオライト粉末、モンモリロナイト粉末、含フッ素マイカ粉末、ヒドロキシプロピルセルロース粉末等が挙げられる。

【0021】本発明の外用治療薬は、軟膏やクリーム、ローション等の各種の形態において適用され、その製品の形態に応じて、その組成を適当に調節する。本発明の外用治療薬を非エマルジョンタイプの軟膏の形態で適用する場合、次の成分組成であることが好ましい。

(1) ミコフェノール酸

0.01~10wt%、好ましくは0.2~5wt%

(2) 有機液体

1~40wt%、好ましくは2~20wt%

(3) 油性物質

20~80wt%、好ましくは20~60wt%

(4) 界面活性剤

20~80wt%、好ましくは40~70wt%

(5) 充填剤

0~15wt%、好ましくは5~10wt%

(6) 精製水

0~10wt%、好ましくは1~5wt%

【0022】前記非エマルジョンタイプの外用治療薬においては常温固体状の界面活性剤及び/又は油性物質を20~80wt%、好ましくは40~70wt%程度含有させることが必要である。このような常温固体状物質としては、例えば、モノステアリン酸POE(5)グリセリル、モノオレイン酸POE(5)グリセリル等のポリ

リオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、グリセリ

7
ン脂肪酸エステル(例えば、モノミノスチン酸エステル、モノステアリン酸エステル、モノオレイン酸エステル等)、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル(モノバルミチン酸エステル、モノステアリン酸エステル、セスキステアリン酸エステル、トリスアリン酸エステル等)、アニオン性自己乳化型ワックス、非イオン性自己乳化型ワックス、還元ラノリン、アルキルリン酸等が挙げられる。前記外用治療薬は、ミコフェノール酸の有機液体溶液と、加熱溶解させた油性物質と界面活性剤との混合液とを混合し、次いで、必要に応じて、充填剤を添加し、均一に混合し、放冷することにより調製することができる。

【0023】本発明の外用治療薬をエマルジョンタイプの軟膏の形態で適用する場合、次の成分組成であることが好ましい。

(1) ミコフェノール酸
0.01~10wt%, 好ましくは0.2~5wt%

(2) 有機液体

1~40wt%, 好ましくは2~20wt%

(3) 油性物質

60~90wt%, 好ましくは75~85wt%

(4) 界面活性剤

1~20wt%, 好ましくは2~10wt%

(5) 充填剤

0~15wt%, 好ましくは5~10wt%

(6) 精製水

0~10wt%, 好ましくは1~5wt%

【0024】前記外用治療薬において、油性物質としては、常温で固体状のもの又は常温で固体状のものと常温で液体状のものとの混合物が用いられる。界面活性剤としては、HLBが8~15、好ましくは9~12のものが用いられる。前記外用治療薬は、ミコフェノール酸を有機液体に溶解させた溶液を、加温下において、約60℃以上の加温下、油性物質と界面活性剤との熔融混合液中に攪拌下で徐々に添加し、必要に応じて充填剤を混合し、得られた混合物を放冷することにより調製することができる。

【0025】本発明の外用治療薬をエマルジョンタイプのクリーム形態で適用する場合、次の成分組成であることが好ましい。

(1) ミコフェノール酸

0.01~10wt%, 好ましくは0.2~5wt%

(2) 有機液体

1~40wt%, 好ましくは2~20wt%

(3) 油性物質

10~40wt%, 好ましくは2~20wt%

(4) 界面活性剤

10~35wt%, 好ましくは15~30wt%

(5) 増粘剤(水溶性高分子)

0.1~5wt%, 好ましくは0.2~2wt%

(6) 精製水

30~75wt%, 好ましくは40~60wt%

(7) 充填剤

0~10wt%, 好ましくは1~5wt%

【0026】前記の外用治療薬を製造するには、前記成分(1)、(2)、(5)及び(6)を加温下で混合して混合物Aを作る。一方、前記成分(3)、(4)を加温下で混合して混合物Bを作る。次に、混合物Aを加温下において、攪拌下、混合物Bに徐々に加えた後、充填剤を添加混合し、放冷する。この場合の外用治療薬は、油/水型及び水/油型のエマルジョンであることができる。油/水型の場合、界面活性剤としては、HLB9~18を有する界面活性剤が好ましく使用され、水/油型の場合、HLB2~8を有する界面活性剤が好ましく使用される。

【0027】本発明の外用治療薬を溶液タイプのローションの形態で適用する場合、次の成分組成であることが好ましい。

(1) ミコフェノール酸

0.01~10wt%, 好ましくは0.2~5wt%

(2) 有機液体

2~40wt%, 好ましくは10~30wt%

(3) 液状油性物質

0~30wt%, 好ましくは0~20wt%

(4) 界面活性剤

0~20wt%, 好ましくは0~7wt%

(5) 水

0~30wt%, 好ましくは0~20wt%

(6) 増粘剤

0.05~5wt%, 好ましくは0.2~1wt%

【0028】前記外用治療薬は、各成分を均一に混合溶解又は乳化させることによって得ることができる。このローションタイプのものは、そのまま液体ローションとして適用し得る他、液化天然ガス等の噴射剤とともにエアゾール缶に充填し、エアゾール型のローションとして使用することもできる。

【0029】

【発明の効果】本発明の外用治療薬の投与に当っては、外用治療薬を直接的に1日数回例えば1~3回患部に塗布するか、あるいはパッチ、プラスター、パップ等の形態に加工し、これを同様に1日数回患部に適用することができる。適用回数は該当する疾患の重篤度により適宜増減することができる。本発明の外用治療薬は、それに含まれるミコフェノール酸が有機液体中に溶解して存在するため、起炎性を示さず、すぐれた皮膚吸収性ないし粘膜吸収性を有し、高い治療効果を示す。また、本発明の外用治療薬は、全身投与ではなく、疾患部位に投与するものであることから、皮膚刺激や発赤、かゆみ等の副作用を生じることなく、安全に投与することができる。

50 本発明の外用治療薬は、そのミコフェノール酸の薬理作

用により、アレルギー性疾患や、自己免疫疾患、湿疹、
壞疽膿皮症、天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症、化
膿性汗腺炎、毛孔性紅色粗糠疹等の各種疾患に対して高
い治療効果を示す。この場合、アレルギー性疾患には、
アトピー性皮膚炎、じんましん、接触性皮膚炎、日光皮
膚炎等が包含され、一方、自己免疫疾患には、乾癬をは
じめとする各種の角化症（乾癬、扁平苔癬、尋常性魚*

*癬、滴状類乾癬等）等が包含される。

【0030】

【実施例】次に本発明を実施例によりさらに詳細に説明
する。なお、以下において示す部及び%はいずれも重量
基準である。

【0031】実施例1

(1) ミコフェノール酸	0.5%
(2) N-メチル-2-ピロリドン	1.0%
(3) 炭酸プロピレン	2.5%
(4) プロピレングリコール	2.0%
(5) ファルネソール	2.0%
(6) ミリスチン酸イソプロピル	2.0%
(7) セバシン酸ジエチル	1.0%
(8) ココナツオイル	2.0%
(9) パルミチン酸セチル	4.0%
(10) POE (9) ラウリルエーテル	0.5%
(11) ソルピタンモノオレート	3.0%
(12) POE (2) セチルエーテル	0.5%
(13) 白色ワセリン	78.8%
(14) メチルパラベン	0.1%
(15) プロピルパラベン	0.1%

【0032】前記成分(1)～(15)のうち、成分
(1)～(3)及び成分(14)を混合し、ミコフェノ
ール酸溶液Aを調製した。一方、成分(4)～(13)
及び成分(15)を約60℃の加温下において混合し、
混合液Bを調製した。次に、約60℃に加温された混合

液Bに対し、攪拌下、約60℃に加温されたミコフェノ
ール酸溶液Aを徐々に添加混合し、次いで得られた混合
物を放冷し、軟膏状の外用治療薬を得た。

【0033】実施例2

(A剤)	
ミコフェノール酸	0.5%
N-メチルピロリドン	1.0%
炭酸プロピレン	2.5%
ブチレングリコール	2.0%
メチルパラベン	0.1%
カルボキシビニルポリマー	0.5%
ジイソプロパノールアミン	2.0%
精製水	55.3%
(B剤)	
オリーブ油	3.0%
モノステアリン酸POE (5)	5.0%
グリセリル	
ステアリン酸	4.0%
セバシン酸ジエチル	4.0%
ファルネソール	5.0%
ミリスチン酸イソプロピル	3.0%
セタノール	5.0%
パルミチン酸セチル	4.0%
モノステアリン酸ポリエチレン	2.0%
グリコール (40EO)	
モノステアリン酸ソルピタン	1.0%
プロピルパラベン	0.1%

11

【0034】A剤を構成する各成分を約70℃の加温下で均一に混合して水性混合液Aを調製した。一方、B剤を構成する各成分を約70℃で加温して均一に混合して油性の混合液Bを調製した。次に、混合液Bを約70℃の温度で激しく攪拌しながら、これに約70℃の混合液*

ミコフェノール酸
無水エタノール
炭酸プロピレン
ブチレングリコール
メチルパラベン
ヒドロキシプロピルセルロース

【0036】実施例1

乾癬疾患 (small plaque) を有する28才の女性に対し、その下肢の角化皮疹部に実施例1の軟膏状外用治療薬を1日4回塗擦した。治療開始後、5日目より皮疹の色は消退し、同時に角化面も改善された。

【0037】実施例2

アトピー性皮膚炎疾患を有する21才の男性に対し、その体幹の掻痒を伴う乾燥ビラン面と、肘関節内側の苔癬

12

* Aを少しづつ加えて乳化する。混合液Aの添加後、全体を室温に放置して冷却し、クリーム状の外用治療薬を得た。

【0035】実施例3

0.5%
10%
10%
5%
0.1%
1.5%

化面に、実施例1の軟膏状外用治療薬を塗擦した。治療開始後2日目には乾燥ビラン面の掻痒は消失し、また、その乾燥ビラン面は改善された。一方、苔癬化面も3日目でかゆみはなくなり、軽快になった。

【0038】実施例3

湿疹疾患の57才の男性のその湿疹部に実施例2のクリーム状外用治療薬を1日3回塗擦したところ、その翌日には湿疹部は改善された。